

48041a

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ВИТЕБСКАЯ ОРДЕНА «ЗНАК ПОЧЕТА» ГОСУДАРСТВЕННАЯ
АКАДЕМИЯ ВЕТЕРИНАРНОЙ МЕДИЦИНЫ»**

УДК 612.1/17:616-008.6

ЩЕРБИНИН ИГОРЬ ЮРЬЕВИЧ

**ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ
КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К СТРЕССУ**

03.00.13 - физиология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Витебск - 2004

Работа выполнена в ГВУУ «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Солодков А.П.,
ГВУУ «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», кафедра нормальной физиологии

Официальные оппоненты:

доктор биологических наук, профессор Калюнов В.Н.,
УО «Белорусский государственный педагогический университет
им. М. Танка», кафедра анатомии, физиологии и валеологии

доктор медицинских наук Шебеко В.И.,
ГВУУ «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», кафедра патологической физиологии

Оппонирующая организация:

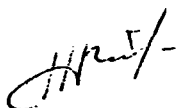
Научно-исследовательский институт общей патологии и
патофизиологии РАМН (Москва, Россия).

Защита состоится «26» марта 2004 года в 14 часов на заседании совета по защите диссертаций К 05.33.01 при УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины» по адресу: 210602, г. Витебск, ул. 1-я Доватора, 7/11, тел. 36-09-55.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины».

Автореферат разослан «21» февраля 2004 года

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций



Н.С. Мотузко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. Одним из следствий эмоционального стресса является изменение функций сердечно – сосудистой системы. Стресс может способствовать возникновению артериальной гипертензии, гипотензии, перестройке сосудистой стенки, оказывая свое влияние непосредственно на гладкие мышцы, вплоть до выраженного спазма коронарных сосудов и развития инфаркта миокарда.

Несмотря на однородность стрессорного воздействия не у всех животных развиваются изменения артериального давления, сосудистого тонуса или работы сердца, т.е. наблюдается выраженная индивидуальная устойчивость к стрессу (Судаков К.В., 1998). Установлена важная роль в развитии данного феномена олигопептидов головного мозга таких, как эндорфины, субстанция Р, и др., а также связанные с ними разные реакции вегетативной нервной системы на стресс (Юматов Е.А., 1985).

Подобная чувствительность или устойчивость к стрессу детерминирована генетически. Малоизученным остался вопрос о том, каким образом у животных с различным типом поведения под влиянием эмоционального стресса изменяется коронарное кровообращение и, в частности эндотелийзависимый NO - опосредуемый механизм регуляции тонуса сосудов сердца.

Монооксид азота является важнейшей субстанцией, оказывающей влияние на сосудистый тонус. Несмотря на то, что эмоциональный стресс вызывает отчетливую перестройку ультраструктуры эндотелиоцитов и базальной мембраны восходящей части дуги аорты у крыс, чувствительных к стрессу (Шахламов В.А., 2000), индивидуальные особенности функций сосудов сердца, в частности, их способность к ауторегуляции, остаются мало изученными.

Адаптация является модулятором NO-продуцирующих систем организма, приводящим к усилению синтеза монооксида азота (Мальшев И. Ю. Манухина Е. Б. 2000, Лобанок Л.М., Лукша Л.С. 2001). Однако, вопрос о характере изменений данного механизма регуляции тонуса коронарных сосудов при адаптации к коротким стрессорным воздействиям и в частности, в условиях различной устойчивости к стрессу, не изучен.

Таким образом, исследование особенности реакции гладкомышечных и эндотелиальных клеток на действие различных стрессоров у устойчивых и чувствительных животных позволит расширить понимание механизма дисфункции эндотелия и закономерностей развития процессов адаптации на клеточном уровне.

Связь работы с крупными научными программами и темами. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с темой научных исследований кафедры нормальной физиологии Витебского государственного медицинского университета: «Особенности эндотелиального NO-зависимого механизма регуляции тонуса коронарных сосудов при индивидуальной устойчивости к стрессу» (№ госрегистрации 20021661). В основу работы положены материалы, полученные при выполнении проекта, поддержанного Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (договор Б00-305 от 1 апреля 2001 г.).

Цель и задачи исследования. Цель настоящего исследования - выяснение вклада эндотелиального NO – зависимого механизма в развитие постстрессорных нарушений тонуса сосудов сердца, а также его изменение под влиянием адаптации у крыс с разными индивидуально – типологическими особенностями поведения.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. Выяснить зависимость изменений коронарной ауторегуляции, коронарно-расширительного резерва и сократительной функции миокарда у крыс, перенесших длительную иммобилизацию, от индивидуальных особенностей поведения, выявляемых в тесте «открытое поле».

2. Охарактеризовать состояние эндотелиального NO-зависимого механизма регуляции тонуса коронарных сосудов у животных с различным типом поведения.

3. Изучить особенности NO-зависимого механизма регуляции тонуса сосудов сердца в условиях стресса у животных с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения.

4. Оценить состояние NO-зависимого механизма регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительную активность миокарда у предварительно адаптированных крыс с различным типом поведения, перенесших 6-часовую иммобилизацию.

Объект и предмет исследования. Объектом исследования служили белые беспородные самки крыс массой 170-240 г, предварительно разделенные в тесте «открытое поле» на группы, изолированные из их организма сердца, коронарные сосуды.

Предмет исследования - эндотелийзависимый механизм регуляции тонуса коронарных сосудов в условиях стресса и возможные способы коррекции постстрессорных изменений тонуса коронарных сосудов у крыс с индивидуально-типологическими особенностями поведения.

Гипотеза. Активность системы NO-зависимой регуляции сосудистого тонуса и ее вклад в развитие постстрессорной гипотонии коронарных сосудов зависят от индивидуально-типологических особенностей поведения животных и в большей степени выражены у чувствительных к стрессу крыс.

Методология и методы проведения исследования. В основе работы лежит аналитический метод экспериментальной физиологии, который позволяет понять закономерности протекания функций в целом организме, а также взаимосвязь организма с окружающей средой.

Использован комплекс современных приемов и методов, принятых в физиологии – изучение поведения животных при помощи теста «открытое поле»; измерение среднего артериального давления; перфузия изолированного сердца; метод исследования нитратов/нитритов в плазме крови; методы определения выраженности перекисного окисления липидов и активности основных антиоксидантных ферментов; метод радиоиммунного определения содержания гормонов; применение конкурентного ингибитора NO-синтазы – метилового эфира N- ω -нитро-L-аргинина; методы статистической обработки цифровых данных.

На основании исследования поведения животных делили на экспериментальные группы, моделировали адаптацию к коротким стрессорным воздействиям, в качестве стресса использовали 6-часовую иммобилизацию.

Научная новизна и значимость полученных результатов. Впервые установлена взаимосвязь между индивидуально-типологическими особенностями поведения животного и продукцией монооксида азота. Так, в группе животных с низкой двигательной активностью и низкой поисково-ориентировочной реакцией («пассивные») она увеличена, как и NO-зависимая, индуцированная потоком дилатация коронарных сосудов по сравнению с группой животных с высокой двигательной активностью и выраженной поисково-ориентировочной реакцией («активные»). У «пассивных» крыс отмечается более низкий уровень в крови тироксина и триiodтиронина и более высокая концентрация кортикостероидных гормонов сыворотки крови.

Впервые продемонстрировано, что в зависимости от индивидуально типологических особенностей поведения при стрессе существует различная степень стабильности NO-зависимого механизма регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда, т.к. постстрессорная гипотония сосудов сердца, происходящая на фоне снижения сократительной активности миокарда, усиление поток-индуцированной дилатации проявляются только у «пассивных», чувствительных к стрессу крыс, и являются следствием гиперпродукции NO эндотелием коронарных сосудов этих животных. У устойчивых к стрессу животных, в условиях стресса возрастает значение монооксида азота в регуляции сократительной функции миокарда.

Получены новые данные о стереотипном активирующем влиянии адаптации к коротким стрессорным воздействиям на эндотелиальный NO-зависимый механизм регуляции тонуса коронарных сосудов у крыс с различными индивидуально-типологическими особенностями поведения.

Впервые показано, что адаптация к коротким стрессорным воздействиям ограничивает выраженность эндотелийзависимых NO-опосредуемых нарушений регуляции тонуса коронарных сосудов у чувствительных к стрессу животных.

Углубление знаний об индивидуальных особенностях роли эндотелия в ауторегуляции коронарного кровотока, механизмах стрессорного изменения тонуса коронарных сосудов, а также их учет при разработке возможных путей профилактики стрессорных нарушений NO-зависимого механизма регуляции сосудистого тонуса будет способствовать расширению представлений о роли стресса в развитии заболеваний сердца и создаст возможность разработки клинических вариантов оценки функционального состояния эндотелия, а также профилактики и лечения постстрессорной сосудистой недостаточности у различных индивидуумов.

Теоретическая значимость работы определяется расширением современных представлений о характере постстрессорного нарушения NO-зависимого механизма регуляции сосудистого тонуса в зависимости от индивидуальных особенностей поведения.

Практическая значимость работы: обоснование для дальнейшей разработки индивидуального подхода в профилактике постстрессорных изменений коронарного кровообращения у лиц, находившихся в экстремальных ситуациях; полученные результаты указывают, что при разработке мероприятий с целью повышения устойчивости сердечно-сосудистой системы к стрессу, необходимо учитывать исходное базальное состояние NO-синтазной системы и индивидуально-типологические особенности поведения; предложен модифицированный метод количественного определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях, (инструкция на метод утверждена Министерством Здравоохранения Республики Беларусь, от 19.03.2001 г. № 91-0008).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Выраженность стрессорных нарушений тонуса коронарных сосудов зависит от индивидуально-типологических особенностей поведения в тесте «открытое поле».
2. Постстрессорная гиперпродукция NO вызывает снижение тонуса и нарушение ауторегуляции коронарных сосудов у чувствительных к стрессу крыс.
3. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям, оказывая стереотипный активирующий эффект на эндотелиальный NO-зависимый механизм регуляции тонуса коронарных сосудов, предупреждает его постстрессорные влияния у чувствительных к стрессу животных и повышает значение NO в поддержании тонуса сосудов и сократительной функции миокарда устойчивых животных.

Личный вклад соискателя. Научным руководителем была предложена тема диссертации, ее методическое решение, оказана консультативная помощь в организации экспериментов и обсуждении полученных результатов. Все экспериментальные исследования, статистическая обработка цифровых данных, подготовка иллюстративного материала и написание рукописи диссертации выполнены лично соискателем.

Апробация результатов исследования. Основные результаты проведенных исследований были представлены в виде докладов на ежегодных научных сессиях Витебского государственного медицинского университета (1999-2003 гг.), на конференциях молодых ученых ВГМУ (1999-2003 гг.), на Международной научной конференции молодых ученых «Медицина на пороге нового тысячелетия» (Люблин, Польша, 2000), на Российском национальном конгрессе кардиологов (Москва 2000), на X съезде Белорусского общества физиологов (Минск 2001), на II Российской конференции молодых ученых России с международным участием «Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины» (Москва 2000), на 1-й Республиканской, 2-й Международной научно-практических конференциях: «Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования» (Витебск, 2000; 2002), на 4-й рабочей встрече «Эндотелиальный фактор гиперполяризации» (De Vaux de Cernay, Франция, 2002).

Опубликованность результатов. Основные положения диссертации опубликованы в 20 научных работах (3 статьи в журналах, 5 статей в рецензируемых

научных сборниках, 11 тезисов докладов на международных и республиканских съездах и конференциях, 1 инструкция на метод). Общее количество опубликованных материалов составляет в среднем 5 условных печатных страниц.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания основных методов исследования, трех глав результатов экспериментальных исследований, заключения, выводов, списка использованных литературных источников и приложения.

Работа содержит 30 таблиц и 13 рисунков. Список литературы включает 188 источников (77 на русском и 111 на иностранном языке).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 579 половозрелых беспородных крысах – самках массой 180 – 240 граммов, содержащихся на обычном пищевом и водно-солевом режиме. 205 экспериментов было проведено на препаратах изолированного сердца крысы.

Для выделения устойчивых, амбивалентных и предрасположенных к эмоциональному стрессу животных были использованы критерии, предложенные Е.В. Коплик, Р.М. Салиевой, А.В. Горбуновой (1995). Изучение поведения животных проводилось в тесте «открытое поле», в результате чего крысы были разделены на группы: с низкой двигательной активностью и слабой поисково-ориентировочной реакцией – «пассивные»; с высокой двигательной активностью и выраженной поисково-ориентировочной реакцией – «активные»; животные, занимающие среднее положение, из последующих экспериментов были исключены (рис. 1).

Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на препарате изолированного сердца, перфузируемого в условиях постоянного давления. Перфузию осуществляли раствором Кребса-Хензеляйта стандартного состава, азрированного карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2). Объемную скорость коронарного потока (ОСКП) определяли измерением количества перфузионной жидкости, протекающей из свободного правого и дренированного левого желудочков, каждую минуту. Перфузионное давление повышали ступенчато от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт. ст. Выраженность ауторегуляторной реакции коронарных сосудов характеризовалась величиной «индекса ауторегуляции» (Новикова Е.Б., 1972). Коронарный расширительный резерв определяли как отношение максимального гиперемического коронарного потока (МГКП), развивавшегося после 60-секундного прекращения перфузии сердца, к величине исходной ОСКП. Для изучения сократительной функции миокарда в полость левого желудочка вводили латексный баллончик постоянного объема. Давление в баллончике регистрировали электроманометром прибора МХ – 01. Сердце сокращалось в спонтанном ритме. Объем перфузата, отнесенный к произведению развиваемого внутрижелудочкового давления на частоту сердечных сокращений, обозначали как «интенсивность

перфузии миокарда». Все опыты проводились под уретановым наркозом (0,1г/100 г массы).

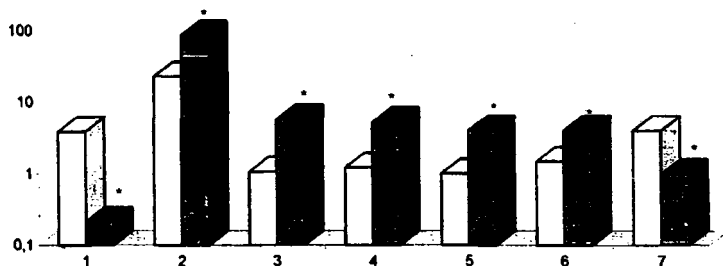


Рис. 1 Поведение в тесте «открытое поле» крыс, устойчивых («активных») и предрасположенных («пассивных») к иммобилизационному стрессу.

По оси абсцисс - группы животных, по оси ординат - количество двигательных актов. Светлые столбики «пассивные» крысы, темные - «активные» крысы. 1- латентное время первого движения (сек.), 2- количество пересеченных квадратов, 3- количество вертикальных стоек, 4- количество стоек с упором на стенку (вертикальная активность) 5- число исследованных объектов (исследовательская активность), 6- количество актов груминга, 7- число актов дефекации (показатель вегетативного баланса). Примечание - * - $p < 0,05$ - между группами.

Уровень базальной продукции оксида азота в эндотелии коронарных сосудов оценивали по выраженности изменения ОСКП после добавления в перфузионный раствор конкурентного ингибитора NO-синтазы - метилового эфира N-ω-нитро-L-аргинина (L-NAME, «Sigma», USA) в дозе 60 мкМ/л.

Характер поток-индуцированного, эндотелийзависимого (в том числе, обусловленного действием NO) снижения тонуса коронарных сосудов, возникающего в ответ на увеличение действия напряжения сдвига на эндотелий этих сосудов, изучали при перфузии изолированного сердца крысы в условиях постоянной ОСКП. Коронарное перфузионное давление регистрировали электроманометрически. Исходная ОСКП, создаваемая перистальтическим насосом PP-2B-15 («Zal-imp», Польша), составляла 4 мл/мин. Резкое увеличение ОСКП до 20 мл/мин приводило к повышению действия напряжения сдвига на эндотелий коронарных сосудов. При этом коронарное перфузионное давление вначале быстро возрастало и достигало максимального значения, а через 45-90 секунд - снижалось. Выраженность эндотелийзависимого расслабления тонуса коронарных сосудов в ответ на увеличение действия напряжения сдвига выражали в процентах снижения перфузионного давления, установившегося через 45-90 секунд, от величины максимального перфузионного давления при ОСКП 20 мл/мин.

Суммарную продукцию оксида азота в организме животных, перенесших иммобилизацию, оценивали по содержанию стабильных продуктов деградации NO (нитратов/нитритов) в плазме крови. Содержание нитратов/нитритов определяли модифицированным спектрофотометрическим методом, с использованием реактива Грисса. Концентрацию гормонов сыворотки крови исследовали радиоиммунным методом при помощи наборов, выпускаемых ИБОХ (г.Минск), влаж-

ный вес надпочечников и селезенки определяли на торсионных весах. Интенсивность перекисного окисления липидов в миокарде крыс оценивали по изменению содержания малонового диальдегида (Андреева Л.И. и соавт., 1988). Кроме того, в миокарде определяли активность супероксиддисмутазы (Beauchamp C., Fridovich J., 1971) и каталазы (Королюк М.А. и соавт. 1988). Определение потребления кислорода проводили по методу Н.И. Калабухова (1959).

В работе использовали следующие экспериментальные модели:

1. Иммобилизационный стресс вызывали фиксацией животного на спине в течение 6 часов.
2. Адаптацию к стрессу проводили по следующей схеме: крысу помещали в пластиковый пенал и погружали вертикально в воду до уровня шеи при температуре воды 22 °С. Время иммобилизации было следующим: 1-й день - 5 мин., 2-й день - 10 мин., 3-й день - 15 мин, далее 2 дня перерыв, 6-й день - 5 мин., 7-й день - 10 мин., 8-й день - 15 мин.

Цифровой материал обработали методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Достоверными принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Постстрессорные изменения ауторегуляции коронарных сосудов и сократительной функции миокарда изолированного сердца крыс с различным типом поведения.

Величины ОСКП, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва и МГКП в контрольных изолированных изотонически сокращающихся сердцах «пассивных» и «активных» крыс, не различались. Область наилучшей ауторегуляции начиналась с перфузионного давления 60 мм рт.ст.

После перенесенного стресса только в группе «пассивных» крыс отмечалось увеличение ОСКП при перфузионном давлении 60, 80, 100, 120 мм. рт. ст. на 48,7, 33,3, 32,8, 30,3 % соответственно (рис.2), индекс ауторегуляции в этой группе в среднем уменьшился на 23%, а коронарный расширительный резерв на 29,5% по сравнению с контролем. МГКП в этой группе животных не изменился, поэтому уменьшение коронарного расширительного резерва может быть расценено как снижение базального тонуса коронарных сосудов «пассивных» крыс.

В группе «активных» животных после перенесенного иммобилизационного стресса не отмечалось подобных изменений коронарного кровообращения. В изометрически сокращающихся изолированных сердцах, позволяющих изучить взаимосвязь сократительной функции миокарда и коронарного кровообращения «пассивных» и «активных» крыс, наблюдалась подобная динамика, как в контроле, так и после перенесенной иммобилизации. В группе «пассивных» крыс перенесших 6-часовой иммобилизационный стресс, происходило снижение развиваемого внутрижелудочкового давления в среднем на 47%. Таким образом, характерное для иммобилизационного стресса нарушение взаимосвязи между сократительной функцией миокарда и коронарным кровотоком наблюдалось только в сердцах

«пассивных» крыс, что выражалось разнонаправленными изменениями этих параметров при увеличении перфузионного давления, т.е. появлением суперперфузии миокарда.

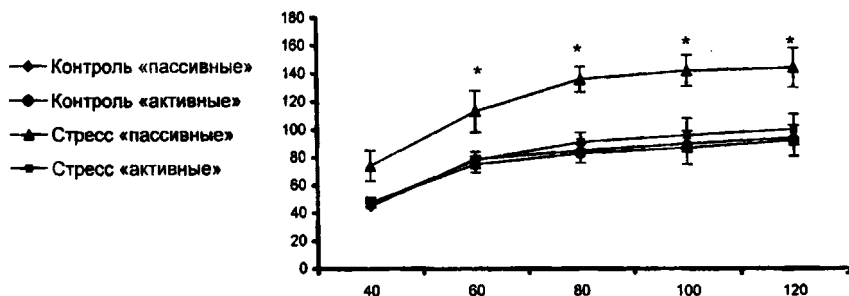


Рис. 2 Изменение величин ОСКП в изолированных сердцах крыс с различным типом поведения, перенесших иммобилизационный стресс. По оси абсцисс — перфузионное давление мм. рт. ст., по оси ординат — ОСКП, мл/мин x г⁻¹; * — $p < 0.05$ по сравнению с соответствующим контролем.

У «пассивных» животных, перенесших 6-часовую иммобилизацию, наблюдалось снижение систолического артериального давления на 17%, диастолического на 24% и среднего артериального давления на 18%. Это согласуется со снижением тонуса сосудов сердца. Следовательно, у «пассивных» крыс при стрессе снижается базальный тонус сосудов различных регионов. У «активных» крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, изучаемые показатели не отличались от таковых контрольных животных.

«Пассивные» и «активные» крысы отличались между собой по содержанию гормонов щитовидной железы и кортикостероидов: у «пассивных» крыс по сравнению с «активными», несмотря на одинаковое содержание тиреотропного гормона, отмечалось снижение уровней тироксина и трийодтиронина на 42% и 51% соответственно на фоне более высокой на 31,2%, концентрации кортикостероидных гормонов сыворотки крови. «Пассивные» крысы характеризовались исходно меньшим (почти в два раза) уровнем потребления кислорода по сравнению с «активными» животными. Различий в относительной массе селезенки и надпочечников между группами не наблюдалось.

Состояние стресса, вызванное 6-часовой иммобилизацией, у «пассивных» крыс характеризовалось увеличением относительной массы надпочечников на 18,3%, снижением относительной массы селезенки на 30,2%, концентрации тироксина и трийодтиронина на 38,5% и 19,6% соответственно при неизменной концентрации кортикостероидных гормонов сыворотки крови, возрастанием содержания тиреотропного гормона на 117% и потребления кислорода до уровня наблюдаемого у «активных» крыс.

Под влиянием 6-часового иммобилизационного стресса у «активных» крыс также, как у «пассивных», происходило характерное для стресса снижение концентрации тироксина на 50,6% и трийодтиронина на 43,3%, но в отличие от «пас-

сивных» крыс на фоне возростаания концентрации кортикостероидных гормонов сыворотки крови на 37,3%. Данные изменения в группе «активных» крыс сопровождались только снижением относительной массы селезенки на 13,3% без изменения относительной массы надпочечников и потребления организмом животного кислорода.

Роль эндотелиальной NO-синтазной системы в стресс-индуцированных изменениях регуляции функции коронарных сосудов у крыс с различным типом поведения.

В группе «активных» крыс в условиях блокады синтеза NO также, как и в группе «пассивных» животных, отмечалось снижение ОСКП на всех уровнях перфузионного давления в среднем на 38%, индекс ауторегуляции также снижался, но в меньшей степени, чем у «пассивных» животных, в среднем на 29%, коронарный расширительный резерв был меньше на 19%, МГКП оказался сниженным на 47% по сравнению с соответствующим контролем. Развиваемое и диастолическое внутрижелудочковое давление крыс не изменилось.

После 6-часовой иммобилизации в группе «пассивных» крыс полностью предупреждалось увеличение ОСКП и она не отличалась от таковой в контрольных сердцах «пассивных» крыс, обработанных L-NAME (рис.3).

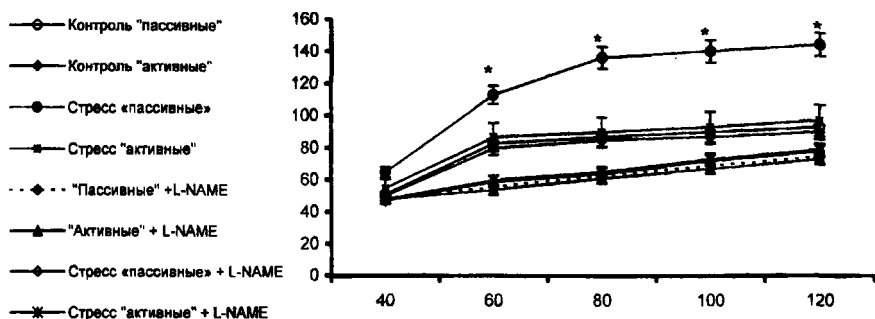


Рис. 3 Изменение величин ОСКП в изолированном сердце крыс с различным типом поведения в ответ на введение ингибитора NO-синтазы в перфузионный раствор. По оси абсцисс – перфузионное давление мм.рт.ст., по оси ординат – ОСКП, мл/мин \times г⁻¹; * – $p < 0.05$ по сравнению с соответствующим контролем.

Индекс ауторегуляции при повышении перфузионного давления от 60 до 80, 80 до 100 и 100 до 120 мм рт.ст. уменьшался в среднем на 31%, главным образом, благодаря снижению растяжимости коронарного сосудистого русла, это снижение было таким же, как и в контрольных сердцах «пассивных» крыс, обработанных L-NAME. Коронарный расширительный резерв был снижен в среднем на 26%, благодаря уменьшению МГКП на 44%. Абсолютные значения этих показателей были такими же, как в контрольных сердцах, обработанных L-NAME, что может свидетельствовать об отсутствии влияния стресса на данные показатели в условиях блокады синтеза монооксида азота. Блокада синтеза NO в изолированных сердцах «пассивных» крыс, перенесших стресс, также, как и в условиях интактной системы

синтеза NO, сопровождалась снижением величины развиваемого внутрижелудочкового давления в среднем на 47% по сравнению с контролем.

В изолированных сердцах «активных» крыс в условиях блокады синтеза NO после перенесенного иммобилизационного стресса величины ОСКП, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва и МГКП, также, как и в группе «пассивных» крыс, оставались сниженными по сравнению с соответствующим контролем. Следует отметить, что у «активных» животных после 6-часовой иммобилизации на фоне блокады NO-синтазы отмечалось уменьшение сократительной функции миокарда, не характерное для данной группы животных с интактной системой синтеза монооксида азота, в среднем на 42%. В изолированных сердцах, перфузируемых в условиях постоянного потока, степень снижения коронарного перфузионного давления, обусловленная увеличением напряжения сдвига, в контрольных группах «пассивных» и «активных» животных достоверно не различалась. После 6-часовой иммобилизации прирост коронарного перфузионного давления как у «пассивных», так и у «активных» крыс, был таким же, как в контроле, но значение индуцированной потоком дилатации у «пассивных» крыс оказалось выше на 65%, чем до стресса. У «активных» животных степень выраженности индуцированной потоком дилатации под влиянием стресса не изменялась.

Исходный уровень продуктов деградации монооксида азота (нитратов/нитритов) в плазме крови «пассивных» животных оказался выше на 55% по сравнению с таковым у «активных». После перенесенного стресса у «пассивных» животных концентрация нитратов/нитритов в плазме крови увеличилась на 29%, а у «активных» - на 136%, однако абсолютные значения ее между группами не различались.

Таким образом, постстрессорная гипотония сосудов сердца, происходящая на фоне снижения сократительной активности миокарда, и усиление поток-индуцированной дилатации проявляются только у «пассивных», чувствительных к стрессу крыс, и являются следствием гиперпродукции NO эндотелием коронарных сосудов этих животных, тогда как у «активных», устойчивых к стрессу животных, в условиях стресса возрастает значение монооксида азота в регуляции сократительной функции миокарда.

NO-зависимый механизм регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной активности миокарда у крыс с различными индивидуально - типологическими особенностями поведения, адаптированных к коротким стрессорным воздействиям.

Под влиянием адаптации к коротким стрессорным воздействиям в группах «пассивных» и «активных» животных величины ОСКП, МГКП, индекс ауторегуляции, коронарный расширительный резерв и развиваемое внутрижелудочковое давление не изменились по сравнению с соответствующим неадаптированным контролем.

В группе «пассивных» адаптированных животных введение в перфузионный

раствор блокатора NO-синтазы - L-NAME также, как и у неадаптированных, сопровождалось снижением ОСКП на уровнях перфузионного давления 60-120 мм рт.ст. в среднем на 32,3%, индекс ауторегуляции в среднем на 40%, коронарный расширительный резерв на 12%, т.е. в меньшей степени, чем у неадаптированных крыс. Менее выраженное снижение коронарного расширительного резерва было связано с более высокими значениями МГКП в этой группе животных по сравнению с таковым у неадаптированных крыс в условиях блокады синтеза NO. Блокада синтеза монооксида азота достоверно не влияла на величины развиваемого и диастолического внутрижелудочкового давления.

В группе адаптированных «активных» крыс в условиях блокады синтеза NO также, как и в группе адаптированных «пассивных» животных, отмечалось снижение ОСКП на всех уровнях перфузионного давления в среднем на 37,8%, индекс ауторегуляции, коронарный расширительный резерв, МГКП в этой группе крыс снижались в той же степени, как и до адаптации, в среднем на 39%, 15% и 48% соответственно. Развиваемое и диастолическое внутрижелудочковое давление при добавлении в перфузионный раствор L-NAME в изолированных сердцах адаптированных «активных» крыс не изменилось.

Прирост коронарного перфузионного давления в ответ на изменение объемной скорости коронарного потока с 4 мл/мин до 20 мл/мин в группах «пассивных» и «активных» крыс, прошедших курс адаптации, не отличался от контроля. У «пассивных» животных под влиянием адаптации к коротким стрессорным воздействиям наблюдалась лишь тенденция к увеличению степени эндотелийзависимой поток-индуцированной дилатации, в то время как у «активных» адаптированных животных ее величина достоверно возросла на 50% по сравнению с неадаптированным контролем.

Под влиянием адаптации к коротким стрессорным воздействиям в группе «пассивных» животных уровень продуктов деградации монооксида азота (нитратов/нитритов) в плазме крови возрос на 80%, а в группе «активных» крыс на 170% по отношению к соответствующему контролю.

Таким образом, адаптация к коротким стрессорным воздействиям сопровождалась увеличением содержания продуктов деградации NO, усилением эндотелийзависимой поток индуцированной дилатации, происходящей на фоне высокой эффективности ауторегуляции коронарного потока и возрастанием роли монооксида азота в регуляции сократительной функции миокарда «активных» крыс.

В группе адаптированных «пассивных» животных, перенесших 6-часовую иммобилизацию, значения ОСКП, МГКП, индекса ауторегуляции, коронарного расширительного резерва не отличались от соответствующего контроля, причем абсолютные значения этих показателей были такими же, как и в группе «пассивных» адаптированных крыс. Следовательно, адаптация устранила характерное ранее для «пассивных» крыс постстрессорное увеличение ОСКП, снижение индекса ауторегуляции и коронарного расширительного резерва на всех уровнях перфузионного давления. Показатели сократительной функции миокарда адаптированных

«пассивных» крыс, перенесших иммобилизацию, также не отличались от контроля и были выше, чем в группе «пассивных» крыс, перенесших стресс, в среднем на 28 %. В группе адаптированных «активных» животных перенесенная иммобилизация не повлияла на показатели ауторегуляции и сократительной активности миокарда изолированного сердца, данные показатели не отличались от контрольных значений и оставались на характерном для «активных» крыс уровне.

В группе «пассивных» адаптированных крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, блокада NO-синтазы сопровождалась менее выраженным, чем до адаптации, снижением ОСКП при перфузионном давлении 60-120 мм рт.ст. (в среднем на 25,4%), индекс ауторегуляции уменьшался в той же степени, что и в контрольных сердцах «пассивных» крыс, обработанных L-NAME, снижение составило 40,6%, коронарный расширительный резерв был снижен в среднем на 24,5% благодаря уменьшению МГКП на 34,6% по сравнению с контролем. Однако величина МГКП в группе «пассивных» адаптированных животных, перенесших иммобилизацию, была выше при перфузионном давлении 120 мм рт.ст на 41%, по сравнению с таковой у «пассивных» неадаптированных крыс, в перфузионный раствор которых был добавлен L-NAME. Таким образом, менее выраженное влияние блокатора синтеза монооксида азота на показатели коронарного потока у «пассивных» адаптированных крыс, перенесших иммобилизацию, позволяет заключить, что в регуляции тонуса коронарных сосудов помимо монооксида азота, образующегося в NO-синтазной реакции, по-видимому, принимает участие NO, высвобождающийся из депо, или другие вазодилаторные метаболиты. Добавление блокатора синтеза NO в изолированные сердца адаптированных «пассивных» крыс, перенесших иммобилизацию, угнетало сократительную активность миокарда на всех уровнях перфузионного давления в среднем на 45,5%.

В группе адаптированных «активных» крыс, перенесших иммобилизационный стресс, добавление в перфузионный раствор L-NAME сопровождалось подобной «пассивным» крысам динамикой изменения показателей ауторегуляции и сократительной активности миокарда. Однако, величина ОСКП на уровне перфузионного давления 120 мм рт.ст в этой группе животных оказалась выше на 29,6% по сравнению с таковой у адаптированных «активных» крыс, не подвергнутых иммобилизационному стрессу, в условиях блокады NO-синтазы. Индекс ауторегуляции, коронарный расширительный резерв, МГКП изменялись в той же степени, что и в группе «пассивных» адаптированных крыс, перенесших иммобилизационный стресс, на 36,2%, 22,1% и 46,5% соответственно. Величина сократительной активности миокарда в группе адаптированных «активных» крыс, перенесших иммобилизацию, была сниженной на 44% по сравнению с контролем.

В группе «пассивных» адаптированных крыс, перенесших 6-часовую иммобилизацию, также, как и до стресса, прослеживалась тенденция к сохранению увеличенной во время адаптации эндотелийзависимой поток-индуцированной дилатации. В группе «активных» адаптированных животных после иммобилизационного стресса величина эндотелийзависимой поток-индуцированной дилатации ос-

тавалась увеличенной на 58 % по отношению к контролю и не отличалась от таковой у адаптированных крыс, не перенесших стресс.

Концентрация стабильных продуктов деградации монооксида азота в плазме крови «пассивных» адаптированных животных, перенесших 6-часовую иммобилизацию, была выше на 77% по сравнению с контролем. Причем абсолютные значения концентрации продуктов деградации монооксида азота не отличались от таковых, обнаруженных у адаптированных «пассивных» крыс. В группе «активных» адаптированных крыс, также как и у «пассивных» животных, после перенесенного иммобилизационного стресса концентрация продуктов деградации монооксида азота была выше на 165% и сохранялась на уровне, обнаруженном у них после адаптации (рис. 4).

Таким образом, адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью предупреждает вызываемое гиперпродукцией NO постстрессорное ослабление тонуса коронарных сосудов, уменьшение коронарного расширительного резерва и сократительной функции миокарда «пассивных» крыс, при сохранении в обеих группах характерного для адаптации увеличения концентрации продуктов деградации NO, усиления поток-индуцированной, опосредуемой NO дилатации коронарных сосудов, и возрастания роли NO в модуляции сократительной активности миокарда не только «активных», но и «пассивных» крыс.



Рис. 4 Содержание нитратов/нитритов в плазме крови крыс с различной двигательной активностью. По оси абсцисс – группы животных. Светлые столбики «пассивные» крысы, темные – «активные» крысы. 1 - контроль «пассивные», 2 - контроль «активные», 3 - стресс «пассивные», 4 - стресс «активные», 5 - «пассивные» + адаптация, 6 - «активные» + адаптация, 7 - стресс «пассивные» адаптация, 8 - стресс «активные» адаптация. По оси ординат – концентрация нитратов/нитритов в мкМл.; * – $p < 0.05$ по сравнению с соответствующим контролем, ** – $p < 0,05$ между группами контроль «пассивные» и контроль «активные».

В группе адаптированных «пассивных» животных изменений со стороны стресс-чувствительных органов не наблюдалось. У адаптированных «активных» крыс отмечалось только снижение относительной массы селезенки на 27%. После перенесенного иммобилизационного стресса в группе адаптированных «пассивных» крыс относительная масса надпочечников не изменялась, а селезенки уменьшалась на 38,5 %. У «активных» адаптированных животных, как и у «пассивных» крыс уменьшалась только относительная масса селезенки на 54%.

После адаптации к коротким стрессорным воздействиям в группе «пассивных» животных потребление кислорода увеличилось на 97,5%, а у «активных» на 18,5% соответственно, абсолютные значения потребления кислорода в группах

«пассивных» и «активных» адаптированных животных не различались. После перенесенного иммобилизационного стресса уровень потребления кислорода в группах адаптированных «пассивных» и «активных» крыс не изменился и оставался повышенным в той же степени, что и до иммобилизации.

У «пассивных» адаптированных крыс концентрации тироксина, тиреотропного гормона, а также кортикостероидных гормонов сыворотки крови не изменялись, а уровень триодтиронина возрос на 205%.

В группе адаптированных «активных» животных концентрации тироксина и триодтиронина остались без изменений, но отмечалось снижение концентрации тиреотропного гормона на 53,7%. После перенесенного иммобилизационного стресса в группе «пассивных» адаптированных животных сохранялся повышенным уровень триодтиронина, на фоне неизменных уровней тироксина, тиреотропного гормона и содержания кортикостероидных гормонов сыворотки крови.

В группе адаптированных «активных» животных, перенесших 6-часовую иммобилизацию, отмечалась постстрессорная тенденция к увеличению концентрации кортикостероидных гормонов сыворотки крови, показатели концентраций тироксина, триодтиронина и тиреотропного гормона в этой группе крыс не изменились.

Таким образом, степень выраженности стресс реакции в группе «пассивных» адаптированных крыс была меньшей, чем у «активных», это происходило на фоне возрастания уровня триодтиронина, в то время как у «активных» адаптированных крыс наблюдалась постстрессорная тенденция к увеличению концентрации кортикостероидных гормонов.

Влияние иммобилизации и адаптации к коротким стрессорным воздействиям на постстрессорные изменения активности перекисного окисления липидов у крыс с различным типом поведения.

В миокарде «пассивных» крыс концентрация начальных продуктов перекисного окисления липидов оказалась на 145% более высокой, а активность супероксиддисмутазы на 36,5% более низкой, чем у «активных». После перенесенного стресса отмечалось возрастание в миокарде «пассивных» и «активных» животных концентрации продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида), причем наиболее значительное ее увеличение происходило в сердце «активных» крыс (диеновых конъюгатов на 177% и малонового диальдегида на 132%). Индивидуальные различия в ответной реакции процессов перекисного окисления липидов на иммобилизационный стресс состояли в том, что повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов в миокарде «пассивных» и «активных» крыс наблюдалось на фоне выраженного только у «пассивных» животных снижения на 32% активности супероксиддисмутазы, что, видимо, имеет важное значение в индивидуальных различиях повреждающего действия избытка супероксиданиона. Более того, при стрессе, когда активируется свободно-радикальное окисление, важна и более выраженная активация процессов образования монооксида азота у «активных» животных, который также является

ловушкой свободных радикалов. Роль монооксида азота, как описано ранее, становится очевидной при добавлении блокатора синтеза NO – L-NAME, который приводил к снижению сократительной активности миокарда «активных» крыс, перенесших стресс. Эти данные позволяют предположить, что именно избыточное образование активных форм кислорода, с одной стороны, и монооксид азота с другой стороны на фоне сохранения активности супероксиддисмутазы создают условия, обеспечивающие устойчивость коронарных сосудов и миокарда «активных» крыс к стрессорным повреждениям.

Адаптация «пассивных» крыс сопровождалась менее выраженным, чем у «активных» животных, увеличением активности перекисного окисления липидов, а после перенесенного иммобилизационного стресса его активация в обеих группах животных была существенно ограничена. Адаптация устранила обнаруженное ранее постстрессорное снижение активности супероксиддисмутазы, характерное для группы «пассивных» крыс, перенесших стресс. В группе «активных» животных после адаптации к коротким стрессорным воздействиям, наоборот, отмечалось состояние, обнаруженное ранее у «пассивных» животных, перенесших иммобилизацию (выраженная активация процессов перекисного окисления липидов на фоне падения активности супероксиддисмутазы), что может указывать на более высокую цену адаптации и выраженный ее стрессорный компонент в этой группе животных. Важно отметить, что как у стресс-чувствительных, так и у стресс-устойчивых крыс, перенесших иммобилизацию, изменения активности перекисного окисления липидов возникают в условиях повышенного образования NO, что подчеркивает его важную роль в регуляции сократительной функции гладких мышц, миокарда при адаптации организма к стрессу. Можно предположить, что NO улавливает избыток супероксид аниона, образующегося в клетках миокарда при стрессе, тем самым поддерживая высокий уровень сульфгидрильных групп на редокс-чувствительных молекулах медленных кальциевых каналов, расположенных в сарколемме кардиомиоцитов, белках дыхательной цепи митохондрий, кальциевом насосе саркоплазматического ретикулаума и других.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Продукция NO зависит от индивидуально-типологических особенностей поведения животного: в плазме крови «пассивных» крыс обнаруживается на 55% более высокий, чем в плазме «активных» животных, уровень продуктов деградации монооксида азота. Однако, вклад NO в регуляцию тонуса коронарных сосудов остается одинаковым как у «пассивных», так и у «активных» крыс, что указывает на наличие взаимосвязи между особенностями поведения животных, уровнем продукции NO и разной степенью его участия в регуляции тонуса сосудов сердца. [3,4,7,9,10,11,12,13].

2. Постстрессорная гипотония сосудов сердца, наблюдающаяся на фоне снижения сократительной активности миокарда, и сопровождающаяся усилением поток-индуцированной дилатации выявляется только у «пассивных», чувствительных к

стрессу крыс. Она является следствием гиперпродукции NO эндотелием коронарных сосудов этих животных. У «активных», устойчивых к стрессу животных, в условиях стресса возрастает функциональное значение монооксида азота в регуляции сократительной функции миокарда. Следовательно, индивидуально-типологические особенности поведения определяют важность роли NO-зависимого механизма в регуляции тонуса коронарных сосудов и сократительной функции миокарда. [1,2,4,11,12].

3. Адаптация животных к коротким стрессорным воздействиям приводит к одинаковому по степени усилению продукции NO в обеих группах крыс, однако, функциональная роль NO в регуляции сократительной функции миокарда возрастала только у «активных» крыс, что происходит на фоне неизменной эффективности ауторегуляции коронарного потока. Это свидетельствует о том, что под влиянием адаптации лишь часть монооксида азота проявляет свою биологическую активность в отношении регуляции тонуса сосудов сердца. [5,6,7,8,16,17,18].

4. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям полностью предупреждает вызываемое гиперпродукцией NO постстрессорное ослабление тонуса коронарных сосудов, уменьшение коронарного расширительного резерва и сократительной функции миокарда «пассивных» крыс. При этом в обеих группах крыс сохранялось характерное для адаптации увеличение концентрации продуктов деградации NO, усиление поток-индуцированной, опосредуемой NO дилатации коронарных сосудов, и возрастание роли NO в модуляции сократительной активности миокарда. Это свидетельствует о том, что увеличенная в обеих группах крыс продукция NO не является избыточной, поскольку не нарушает ауторегуляцию коронарного потока и может указывать на активацию в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках коронарных сосудов механизмов, предупреждающих повреждающее действие NO. [5,6,8,16,17,18,19].

5. Адаптация к коротким стрессорным воздействиям предупреждала постстрессорную активацию процессов перекисного окисления липидов и снижение активности супероксиддисмутазы в группе «пассивных» животных, в то время как, в группе «активных» крыс, отмечалось состояние обнаруженное у «пассивных» стресс-чувствительных животных, перенесших иммобилизацию (выраженная активация процессов перекисного окисления липидов на фоне падение активности супероксиддисмутазы), что может указывать на более высокую цену адаптации и выраженный ее стрессорный компонент в этой группе крыс. [14,15].

6. Выраженность и особенности дисфункции эндотелия, возникающей в условиях стресса зависят от индивидуально-типологических особенностей поведения крыс, в частности от уровня базальной продукции NO. Более выраженная постстрессорная дисфункция эндотелия возникает у «пассивных» крыс. Она эффективно предупреждается посредством адаптации к коротким стрессорным воздействиям. [4,5,6,7,8].

Список

работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи

1. Солодков А.П., Щербинин И.Ю. Влияние иммобилизации на ауторегуляцию коронарных сосудов и величину системного артериального давления у крыс, с различными индивидуальными особенностями поведения // *Вопр. экспер. биол. и медицины: Сб. научн. трудов ВГМУ. – Витебск, 1999. – С.18-20.*
2. Щербинин И.Ю. Стресс индуцированные изменения эндотелийзависимой дилатации коронарных сосудов в зависимости от особенностей поведения в эксперименте // *Дисфункция эндотелия: экспер. и клин, исследования: Труды республик, научно-практ. конф., Витебск, 16-17 ноября 2000 г. / МЗРБ. Витебский гос. мед. университет. Белорус, обществ. Объединение по артериальной гипертонии. - Витебск, 2000. - С. 108-111.*
3. Солодков А.П., Щербинин И.Ю. Реакция эндотелиальной системы синтеза NO коронарных сосудов у крыс с различной чувствительностью к стрессу // *Дисфункция эндотелия: экспер. и клин, исследования: Труды республик, научно-практ. конф., Витебск, 16-17 ноября 2000 г. / МЗРБ. Витебский гос. мед. университет. Белорус, обществ. Объединение по артериальной гипертонии. - Витебск, 2000. - С. 35-43.*
4. Солодков А.П., Щербинин И.Ю. К механизму развития изменений ауторегуляции коронарного потока у крыс с различной чувствительностью к стрессу // *Росс, физиол. ж-л им. И.М. Сеченова.-2002.-Т.88, № 2.- С. 166-175.*
5. Щербинин И. Ю., Солодков А. П. NO-зависимый механизм регуляции тонуса коронарных сосудов после адаптации короткими стрессорными воздействиями // *Теория и практика медицины /Выпуск 3, Бел ЦНМИ. – 2002. – С., 312-315.*
6. Щербинин И.Ю., Солодков А.П. NO зависимые изменения коронарной ауторегуляции при адаптации к стрессу // *Дисфункция эндотелия: экспер. и клин, исследования: Труды II международной научно-практ. конф., Витебск, 23-24 мая 2002 г. / МЗРБ. Витебский гос. мед. университет. Белорус, обществ. Объединение по артериальной гипертонии. - Витебск, 2002. - С.. 157-161.*
7. Солодков А.П., Щербинин И.Ю., Беляева Л.Е. Оксид азота, ауторегуляция коронарного кровотока и стресс // *Витебск ВГМУ.- 2002 Т.1, №1. С. 19-30.*
8. Щербинин И.Ю., Солодков А.П. Особенности эндотелиального NO-зависимого механизма регуляции тонуса коронарных сосудов у адаптированных к стрессу крыс // *Витебск ВГМУ.- 2003 Т.2, №3. С. 29-40.*

Тезисы

9. Щербинин И.Ю., Дорошенко А.С. Изменения коронарной ауторегуляции, вызываемые иммобилизацией у крыс, с различными особенностями в поведении // Труды межведомств. научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии / Под общей редакцией Судакова К.В. – М., 1999.- Т.8 Развитие теории функциональных систем.– С. 396.
10. Shcherbinin I. Yu. Autoregulation of coronary flow in rats with different sensitivity to stress // Abstract book 2nd international medical conference for students and young doctors, 28-30 Apr. 2000 / Academia medyczna w Lubline.- Lublin, 2000.- P.174.
11. Солодков А.П., Щербинин И.Ю. Зависимые от оксида азота изменения ауторегуляции тонуса коронарных сосудов у крыс с различным типом двигательной активности // Кардиология основанная на доказательствах: тез. докладов Российского национального конгресса кардиологов, Москва, 10-12 октября 200 г. / Москва, 2000.- С 280-281.
12. Солодков А.П., Щербинин И.Ю. Роль NO в постстрессорных изменениях тонуса коронарных сосудов изолированного сердца крыс с различной двигательной активностью // Фундаментальные науки и прогресс клинической медицины: Мат-лы II Российской конф. молодых ученых России с международным участием, Москва, 24-28 апр. 2001.– С. 299.
13. Solodkov A.P., Shcherbinin I.Yu. NO and post stress changes of coronary vessel tone of rats with different movement activity // J.Vasc.Res.- 2001.- vol. 38 (Suppl.1) P.23.
14. Щербинин И. Ю., Солодков А. П. Влияние стресса на активность перекисного окисления липидов, антиоксидантных ферментов и интенсивность потребления кислорода у крыс с различным типом поведения // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации: Тез. докл. 56-й научной сессии ВГМУ/ ВГМУ.- Витебск 2001.- С. 12.
15. Щербинин И.Ю., Солодков А.П. Влияние предварительной адаптации к иммобилизационному стрессу на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантных ферментов миокарда крыс с разным типом поведения // X съезд Белорусского Общества Физиологов: Сб. докладов, Минск, 3-4 сентября 2001 г. / Минск, 2001: Бизнесофсет. - С.169.
16. Solodkov A.P., Shcherbinin I.Yu. The role of nitric oxide in the adaptive mechanisms of the individual resistance of coronary blood circulation to stress // Fourth Workshop on Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor: Abstracts, Abbaye des Vaux de Cernay (France), June 5-7, 2002.- P. 55.
17. Щербинин И. Ю., Солодков Д.А. Влияние предварительной адаптации к стрессу на поток индуцированные изменения эндотелий зависимой дилатации коронарных сосудов крыс с разной чувствительностью к стрессу // Сту-

- денческая медицинская наука XXI века: Тез.докл. II Международной научно-практической конференции ВГМУ/ ВГМУ.- Витебск, 2002. – С.49-50.
18. Щербинин И. Ю., Солодков А. П. Роль NO в адапционных механизмах индивидуальной устойчивости коронарного кровообращения к стрессу // Фундаментальные науки и достижения клинической медицины и фармации. Тез. докл. 57-й научн. сессии ВГМУ /ВГМУ.- Витебск 2002.- С.18.
19. Щербинин И. Ю., Погосов В.Н., Солодков Д.А., Колесникова А.В. Влияние адаптации к коротким стрессорными воздействиям на выраженность пост-стрессорных изменений ауторегуляции и сократительной функции миокарда у крыс с различной двигательной активностью // Студенческая медицинская наука XXI века: Тез.докл. II Международной научно-практической конференции ВГМУ/ ВГМУ.- Витебск, 2003. – С. 28.

Инструкция на метод

20. Солодков А.П., Веремей И.С, Осочук С.С., Щербинин И.Ю., Деюн Г.В., Дубровская А.В. Инструкция по применению «Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях». Разрешена Минздравом Республики Беларусь для практического использования, № 91-0008 от 19.03.2001 г.

И.Ю. Щербинин

РЭЗІЮМЭ

Шчарбінін Ігар Юр'евіч

Эндатэліязалежная рэгуляцыя функцыі каранарных сасудаў пры рознай адчувальнасці да стрэсу.

Ключавыя словы: каранарныя сасуды, эндатэлій, монааксід азоту, індывідуальная адчувальнасць, адкрытае поле, імабілізацыйны стрэс, адаптацыя.

Аб'ект даследавання: 579 беспародных пацукоў-самак.

Мэта даследавання: высвятленне ўкладу эндатэліяльнага NO-залежнага механізма ў развіцці пастстрэсарных парушэнняў тонусу сасудаў сэрца, а таксама яго змяненне пад уплывам адаптацыі ў пацукоў з рознымі індывідуальна – тыпалагічнымі асаблівасцямі паводзін.

Метады даследавання: вывучэнне паводзін, ізаляванае сэрца.

Выкарыстаная апаратура: манітор хірургічны МХ – 01, перыстальтычная помпа РР-2В, ультратэрмастат UTU – 4, гама-лічальнік «Гама-12».

Атрыманы новыя дадзеныя пра ўклад эндатэліяльнай сістэмы сінтэзу монааксіду азоту ў развіццё стрэс-індуцыраванага аслаблення каранарнай аўтарэгуляцыі ў жывёл, адчувальных да стрэсу, у аснове якой ляжыць дысфункцыя эндатэлію каранарных сасудаў, што суправаджаецца гіперпрадукцыяй NO.

Выяўлена, што магутнасць лакальнай сістэмы монааксіду азоту залежыць ад індывідуальна-тыпалагічных асаблівасцей паводзін жывёлы і побач з рознай выражанасцю стрэс-рэакцыі можа ўносіць уклад у стрэс-устойлівасць сэрца і сасудаў.

Адаптацыя да кароткіх стрэсорных уздзеянняў прыводзіць да стэрэатыпнага ўзмацнення прадукцыі NO, поўнасю папярэджвае развіццё постстрэсорнай гіпатаніі каранарных сасудаў у адчувальных да стрэсу пацукоў, і яе эфектыўнасць знаходзіцца ў сувязі са змяненнямі, што адбываюцца на ўзроўні сценкі каранарных сасудаў.

Вобласць прымянення: навукова-даследчыя лабараторыі, тэрэтычны курс па нармальнай і паталагічнай фізіялогіі ў ВНУ медыцынскага і біялагічнага профілю.

РЕЗЮМЕ

Щербинин Игорь Юрьевич

Эндотелийзависимая регуляция функции коронарных сосудов при различной чувствительности к стрессу.

Ключевые слова: коронарные сосуды, эндотелий, монооксид азота, индивидуальная чувствительность, открытое поле, иммобилизационный стресс, адаптация.

Объект исследования: 579 беспородных крыс самок.

Цель исследования: - выяснение вклада эндотелиального NO – зависимого механизма в развитие постстрессорных нарушений тонуса сосудов сердца, а также его изменение под влиянием адаптации, у крыс с разными индивидуально – типологическими особенностями поведения.

Методы исследования: изучение поведения, изолированное сердце.

Использованная аппаратура: монитор хирургический МХ – 01, перистальтический насос РР-2В, ультратермостат УТУ – 4, гамма счетчик - «Гамма 12».

Получены новые данные о вкладе эндотелиальной системы синтеза монооксида азота в развитие стресс – индуцированного ослабления коронарной ауторегуляции у животных, чувствительных к стрессу, в основе которой лежит дисфункция эндотелия коронарных сосудов, сопровождающаяся гиперпродукцией NO.

Выяснено, что мощность локальной системы монооксида азота зависит от индивидуально-типологических особенностей поведения животного и наряду с различной выраженностью стресс – реакции может вносить вклад в стресс – устойчивость сердца и сосудов.

Адаптация к коротким стрессорным воздействиям приводит к стереотипному усилению продукции NO, полностью предупреждает развитие постстрессорной гипотонии коронарных сосудов у чувствительных к стрессу крыс, и ее эффективность находится в связи с изменениями, происходящими на уровне стенки коронарных сосудов.

Область применения: научно-исследовательские лаборатории, теоретический курс по нормальной и патологической физиологии в ВУЗах медико-биологического профиля.

SUMMARY

Shcherbinin Igor Yurievich

Endothelium-dependent regulation of coronary vessels function in various sensitivity to stress

Key words: coronary vessels, endothelium, nitric oxide, individual sensitivity open field, stress, adaptation.

Object of investigation: 579 female breed less rats.

Objective of work: investigation contribution of endothelial NO-dependent mechanism in poststress Infringements of coronary vessels tone in rats with different individual-typological features of behaviour.

Research methods: study of behaviour isolated heart.

Equipment used: surgical monitor SM - 01, peristaltic pump PP-2B, ultra thermostat UTU - 4, gamma counter - " Gamma 12 ".

The new data about endothelium system of nitric monoxide synthesis contribution in the development of stress – induced reduction of coronary autoregulation in animals sensitive to stress has been received in the basis of which the endothelium dysfunction of coronary vessels accompanied with the NO hyperproduction has laid. The power of local system of nitric monoxide depends on the individual – typological peculiarities of animal behavior together with the different expression of stress – reaction may contribute in the stress – resistance of heart and vessels has been detected.

Adaptation to the short stressory influences leads to the stereotypic strengthening of NO production, completely protected the poststressory hypotony development of coronary vessels in the sensitive to stress animals and its effectiveness is connected with the changes occurred on the level of coronary vessel wall.

Fields of application: research laboratories, theoretical courses on normal and pathological physiology in high schools of medical and biological types.



Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Щербинин Игорь Юрьевич

Подписано в печать «19» 02 2004 . Формат 60x84 1/16.

Бумага типографская №2. Компьютерный набор. Усл. печ. листов 1,34 Тираж 100 экз.

Заказ № 2657

Издательство Витебского государственного медицинского университета.

210602, г. Витебск, пр. Фрунзе 27

Лицензия ЛВ № 91 от 13/12/2002.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.

210602, г. Витебск, пр. Фрунзе 27

Лицензия ЛВ № 326 от 05.01.1999 г.